

Neuraceq 300 MBq/ml oplossing voor injectie

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neuraceq 300 MBq/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat op de dag en het tijdstip van kalibratie 300 MBq florbetaben (^{18}F).

De activiteit per injectieflacon varieert op de dag en het tijdstip van kalibratie van 300 MBq tot 3000 MBq.

Fluorine (^{18}F) vervalt tot het stabiele zuurstof (^{18}O) met een halveringstijd van ongeveer 110 minuten, door eerst een positronstraling van 634 keV en vervolgens een fotonen-annihilatiestraling van 511 keV uit te zenden.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat maximaal 1,2 g ethanol en maximaal 33 mg natrium per dosis (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Neuraceq is een radiofarmacon dat geïndiceerd is voor gebruik bij PET-beeldvorming (positron-emissietomografie) van de dichtheid van bèta-amyloïde neuritische plaques in de hersenen van volwassen patiënten met een cognitieve stoornis die worden onderzocht op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van een cognitieve stoornis. Neuraceq dient te worden gebruikt in combinatie met een klinische evaluatie.

Een negatieve scan betekent weinig of geen plaques, hetgeen niet consistent is met een diagnose AD. Voor de beperkingen bij de interpretatie van een positieve scan zie rubriek 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een PET-scan met florbetaben (^{18}F) dient te worden aangevraagd door een arts die ervaren is in de klinische behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen.

Neuraceq-beelden mogen alleen worden geïnterpreteerd door personen die getraind zijn in het interpreteren van PET-beelden met florbetaben (^{18}F). Het wordt aanbevolen om PET-CT- of PET-MR-fusiebeelden te verkrijgen met behulp van een recente, tegelijkertijd opgenomen CT-scan of MRI-opname in geval van twijfel over de locaties van de grijze substantie en van de grens tussen grijze en witte substantie op de PET-scan (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen hoeveelheid activiteit is voor een volwassene 300 MBq florbetaben (^{18}F). De maximale dosis mag niet hoger zijn dan 360 MBq en mag op het moment van toediening niet lager zijn geworden dan 240 MBq. Het volume Neuraceq dat moet worden geïnjecteerd kan variëren van 0,5 tot 10 ml, om op het moment van intraveneuze toediening de gewenste activiteit van 300 MBq te bereiken.

Specifieke populaties

Oudere patiënten

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van leeftijd.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De toe te dienen hoeveelheid activiteit dient zorgvuldig te worden bepaald, omdat de stralingsblootstelling bij deze patiënten verhoogd kan zijn (zie rubriek 4.4).

Er is met dit geneesmiddel geen uitgebreid onderzoek uitgevoerd naar dosisbereiken en dosisaanpassingen bij normale en bijzondere populaties. De farmacokinetiek van florbetaben (^{18}F) bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Neuraceq bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Neuraceq is voor intraveneus en multidoseringsgebruik.

De activiteit van florbetaben (^{18}F) moet vlak vóór de injectie worden gemeten met een dosiskalibrator.

Neuraceq mag niet worden verdund.

De dosis moet via een intraveneuze, langzame bolusinjectie (6 sec/ml) worden toegediend en worden gevolgd door een spoeling met ongeveer 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, om te verzekeren dat de dosis volledig is toegediend. Als het injectievolume tussen de 0,5 ml en 1 ml ligt, mogen alleen injectiespuiten van de juiste grootte (1 ml) worden gebruikt en dient de spuit te worden uitgespoeld met natriumchlorideoplossing (zie rubriek 12).

Florbetaben (^{18}F) moet intraveneus worden geïnjecteerd om bestraling als gevolg van lokale extravasatie en beeldvormingsartefacten te vermijden.

Beeldacquisitie

Er dient een PET-scan van 20 minuten te worden opgenomen, die ongeveer 90 minuten na intraveneuze injectie van florbetaben (^{18}F) moet worden gestart.

Patiënten dienen op hun rug te liggen, met het hoofd zodanig gepositioneerd dat de hersenen, inclusief het cerebellum, centraal in het beeldveld van de PET-scanner liggen. Bewegingen van het hoofd kunnen worden tegengegaan met tape of een andere flexibele hoofdband. Bij beeldreconstructie dient te worden gecorrigeerd voor attenuatie, met resulterende transaxiale pixelgrootten tussen 2,0 en 3,0 mm.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rechtvaardiging van individuele voordelen/risico's

Voor elke patiënt moet de stralingsblootstelling te rechtvaardigen zijn door het verwachte voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is voor het verkrijgen van de gewenste diagnostische informatie.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Bij deze patiënten moeten de voor- en nadelen zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen, omdat de stralingsblootstelling verhoogd kan zijn. Florbetaben (^{18}F) wordt hoofdzakelijk via het hepatobiliaire systeem uitgescheiden en bij patiënten met leverfunctiestoornis kan de stralingsblootstelling verhoogd zijn (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Voor informatie over gebruik bij pediatriese patiënten, zie rubriek 4.2 of 5.1.

Interpretatie van Neuraceq-beelden

Neuraceq-beelden mogen alleen worden geïnterpreteerd door personen die getraind zijn in het interpreteren van PET-beelden met florbetaben (^{18}F). Een negatieve scan betekent een lage of geen dichtheid van corticale bèta-amyloïde plaques. Een positieve scan betekent een matige tot hoge dichtheid. Er zijn fouten waargenomen in de beeldinterpretatie bij het schatten van het aantal neuritische bèta-amyloïde plaques in de hersenen, met inbegrip van fout-negatieve en fout-positieve waarnemingen.

PET-beelden worden in transaxiale oriëntatie afgelezen met behulp van een grijsschaal. De persoon die de beelden beoordeelt, dient de signaalintensiteit in de corticale grijze substantie te vergelijken met de maximale signaalintensiteit in de witte substantie. De beelden dienen systematisch te worden bekeken (afbeelding 1), te beginnen ter hoogte van het cerebellum en vandaar omhoogscrollend, door de laterale temporale en frontale kwabben, vervolgens naar het gebied van de posterieure cingulaire cortex en precuneus, en ten slotte naar de pariëtale kwab.

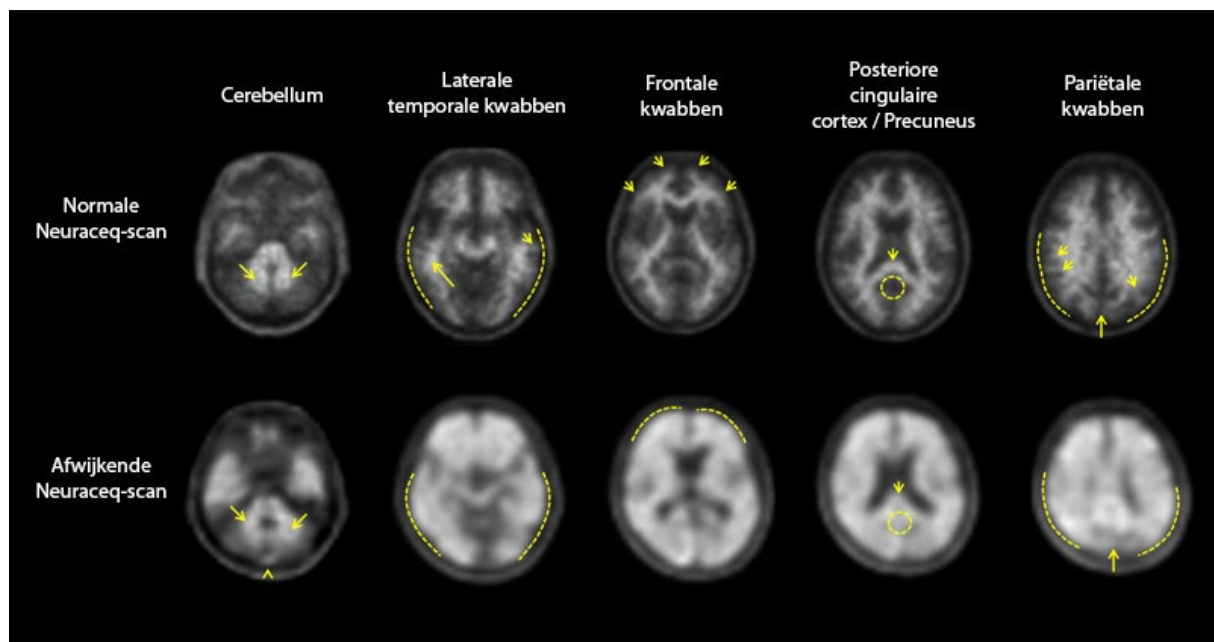
De interpretatie van de beelden kan visueel worden gemaakt door de activiteit in de corticale grijze substantie te vergelijken met de activiteit in de naastliggende corticale witte substantie. Elk van deze hersengebieden, de laterale temporale, frontale, posterieure cingulaire en pariëtale kwabben en de precuneus, dienen systematisch visueel te worden beoordeeld en er dient telkens een score te worden vastgesteld volgens de RCTU-schaal (RCTU: *Regional Cortical Tracer Uptake*, opname van tracer in cortexgebieden) (Tabel 1).

Tabel 1: Definities van regionale corticale opname van tracer (RCTU, *regional cortical tracer uptake*)

RCTU-score	Voorwaarde bij beoordeling
1 (Geen opname van tracer)	De opname van tracer (d.w.z. de signaalintensiteit) is in de grijze substantie lager dan in de witte substantie.
2 (Matige opname van tracer)	In kleiner(e) gebied(en) is de opname van tracer gelijk aan of hoger dan die in de witte substantie: doorlopend tot voorbij de rand van de witte substantie naar de buitenste rand van de cortex, in de meerderheid van de coupes binnen het desbetreffende gebied.
3 (Duidelijke opname van tracer)	Er is een groot, samenvloeiend gebied met opname van tracer gelijk aan of hoger dan die in de witte substantie, doorlopend tot voorbij de rand van de witte substantie naar de buitenste rand van de cortex en in het gehele gebied, in de meerderheid van de coupes binnen het desbetreffende gebied.

Opmerking: Voor een score van opname van tracer in de cortex moet de bevinding in de meerderheid van de coupes binnen het desbetreffende gebied aanwezig zijn.

Afbeelding 1. Neuraceq PET-scans met voorbeelden van een negatieve florbetaben (¹⁸F)-PET-scan (bovenste rij) en een positieve scan (onderste rij)



De totale uitslag van de visuele beoordeling van de PET-scan wordt vastgesteld op individuele basis en op basis van een binaire uitslag als "positief" of "negatief". Een persoon krijgt de classificatie "positief" of "negatief" op basis van de BAPL-score (BAPL: *Brain Amyloid Plaque Load*, belasting van de hersenen met amyloïde plaques) (tabel 2), die is afgeleid van de RCTU-scores in de vier hersengebieden (tabel 1).

Tabel 2: Definities van BAPL (*brain amyloid plaque load*)

Beoordeling	BAPL-score		Regel voor beoordeling
Negatieve scan	1	Scan zonder afzetting van bèta-amyloïd	RCTU-score 1 in elk van de 4 hersengebieden (laterale temporale kwabben, frontale kwabben, posterieure cingulaire cortex/precuneus, pariëtale kwabben)
	2	Scan met matige afzetting van bèta-amyloïd	RCTU-score 2 in een of meer van de 4 hersengebieden en geen score 3 in deze 4 hersengebieden
Positieve scan	3	Scan met duidelijke afzetting van bèta-amyloïd	RCTU-score 3 in minimaal één van de 4 hersengebieden

Gebruik van kwantitatieve informatie als aanvulling op visuele beoordeling

Kwantitatieve informatie gegenereerd met CE-gemarkeerde beeldkwantificeringssoftware voor de kwantificering van bèta-amyloïde PET-scans mag worden gebruikt als aanvulling op visuele interpretatie (zie rubriek 5.1). Gebruikers van de CE-gemarkeerde software moeten worden opgeleid door de fabrikant en de kwantificering uitvoeren volgens de instructies van de fabrikant, met inbegrip van kwaliteitscontroles van het kwantitatieve proces. Lezers moeten de scan visueel interpreteren en vervolgens het kwantificeringsresultaat vergelijken met het normale bereik voor negatieve en positieve scans. Als de kwantificeringswaarden niet overeenkomen met de visuele beoordeling, moet de lezer de volgende aspecten doornemen:

1. Indien van toepassing, onderzoek van plaatsing in de grijze substantie van de hersenen in het gebied van interesse (region of interest, ROI) zonder belangrijke gebieden van de witte substantie of CSF te includeren. De mogelijke impact van atrofie en ventriculaire vergroting op de kwantificering moet in overweging worden genomen.
2. De plaatsing in de ROI('s) van het referentiegebied, indien van toepassing, dient te worden onderzocht om de pasvorm van het gebied te bevestigen. De potentiële impact van mogelijke structurele afwijkingen moet bij de kwantificering in overweging worden genomen.
3. De basis voor een visuele positieve of negatieve bepaling moet worden doorgenomen:
 - a. In geval van een amyloïde positieve eerste visuele lezing en negatieve kwantificering, moet de lezer overwegen of de positieve visuele interpretatie mogelijk is uitgevoerd op basis van tracer-retentie in gebieden die niet beoordeeld zijn door de kwantitatieve software. Een focale opname kan ook een negatieve kwantificering opleveren, wanneer een groot gebied wordt beoordeeld met de software. Ernstige atrofie kan ook leiden tot een vermindering van het signaal en negatieve kwantitatieve resultaten.
 - b. In geval van een amyloïde negatieve eerste visuele lezing en een amyloïde positieve kwantificering moet de nauwkeurigheid van de positionering in de ROI's in de referentiegebieden en de cortex worden gecontroleerd om te bepalen of er een monster van de witte substantie is genomen die de kwantificeringswaarden kan verhogen.
4. Een definitieve interpretatie van de PET-beeldvorming moet gebaseerd zijn op visuele lezing met beoordeling zoals samengevat in stap 1 t/m 3.

Beperkingen van het gebruik

Met alleen een positieve scan kan geen diagnose van AD of een andere cognitieve stoornis worden gesteld, omdat afzetting van neuritische plaques in de grijze substantie aanwezig kan zijn bij

asymptomatische ouderen en bij sommige neurodegeneratieve vormen van dementie (ziekte van AD, 'Lewy body'-dementie, dementie bij de ziekte van Parkinson).

Voor de beperkingen van het gebruik bij patiënten met een lichte cognitieve stoornis (MCI), zie rubriek 5.1.

De effectiviteit van florbetaben (¹⁸F) bij het voorspellen van de ontwikkeling van AD of bij het monitoren van de respons op behandeling is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Het kan voorkomen dat sommige scans moeilijk te interpreteren zijn vanwege beeldruis, atrofie met een verdunde cortexrand of wazige beelden, wat tot interpretatiefouten zou kunnen leiden. Voor die gevallen waarin er twijfel bestaat over de locaties van de grijze substantie en van de grens tussen grijze en witte substantie op de PET-scan en er een gelijktijdig opgenomen recente CT-scan of MRI-opname beschikbaar is, dient degene die de beelden interpreteert het PET-CT- of PET-MRI-fusiebeeld te onderzoeken om de relatie tussen de radioactiviteit op de PET-scan en de anatomie van de grijze substantie op te helderen.

Er is in sommige gevallen een toegenomen opname vastgesteld in extracerebrale structuren, bijvoorbeeld in het gezicht, in de hoofdhuid en in bot. Soms kan er restactiviteit worden waargenomen in de midsagittale sinus (zie rubriek 5.2).

Na de procedure

Nauw contact met jonge kinderen en zwangere vrouwen dient gedurende de eerste 24 uur na de injectie te worden beperkt.

Specifieke waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat 33 mg natrium per dosis, overeenkomend met 1,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 15% v/v ethanol (alcohol), d.w.z. maximaal 1,2 g per dosis, overeenkomend met 24 ml bier of 12,5 ml wijn per dosis.

Schadelijk bij alcoholisme.

Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en hoog-risico groepen, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot milieugevaren, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties *in vivo* uitgevoerd.

In radioligand-bindingsassays, met gebruik van een breed panel van dierlijke en humane receptoren, ionenkanalen en transporteiwitten, is geen significante binding gevonden.

In vitro onderzoeken met humane levermicrosomen duiden niet op enig potentieel om het cytochroom P450-enzymstelsel te remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer men radiofarmaca wil toedienen aan een vrouw die zwanger kan worden, is het belangrijk om te bepalen of zij wel of niet zwanger is. Van elke vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat zij zwanger is totdat is aangetoond dat dit niet zo is. Wanneer er twijfel bestaat over haar mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als zij

een zeer onregelmatige cyclus heeft, enz.) dienen, indien deze beschikbaar zijn, andere technieken, waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, aan de vrouw te worden aangeboden.

Zwangerschap

Bij radionuclideprocedures die worden uitgevoerd bij zwangere vrouwen ontvangt de foetus ook een dosis straling. Uitsluitend absoluut noodzakelijke onderzoeken mogen daarom worden uitgevoerd tijdens de zwangerschap, wanneer de waarschijnlijke voordelen veel groter zijn dan de risico's voor de moeder en foetus.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om de effecten van florbetaben (^{18}F) op de reproductie te onderzoeken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is onbekend of florbetaben (^{18}F) in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voordat radiofarmaca worden toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, dient de mogelijkheid te worden overwogen de toediening van radionucliden uit te stellen totdat de vrouw is gestopt met het geven van borstvoeding. Tevens dient te worden overwogen wat de beste keuze van radiofarmaca is, waarbij rekening moet worden gehouden met de uitscheiding van radioactiviteit in de moedermelk. Als toediening noodzakelijk wordt geacht, moet het geven van borstvoeding gedurende 24 uur worden onderbroken en moet de afgekolfde moedermelk van deze periode worden weggegooid.

Nauw contact met jonge kinderen dient gedurende de eerste 24 uur na de injectie te worden beperkt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Neuraceq heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale veiligheidsprofiel van Neuraceq is gebaseerd op gegevens van 1.295 toedieningen van Neuraceq aan 1.077 personen en 12 personen die alleen vehikel kregen. Herhaalde dosering met intervallen van één jaar liet zien dat er geen verschil is in het veiligheidsprofiel na eerste, tweede of derde toediening.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden ingedeeld naar frequentie volgens de volgende definitie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen		Neuralgie Hoofdpijn Branderig gevoel Tremor
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Opvliegers Hematoom
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree Nausea
Lever- en galaandoeningen		Afwijkende leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Toxische huidruptie Huiduitslag Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen		Pijn in extremiteiten Ongemak in ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats Erytheem op de injectieplaats/ toedieningsplaats	Pyrexie Vermoeidheid Gevoel van warmte Pijn op de plaats van het aanprikken van het bloedvat Pijn op de plaats van de katheter Hematoom op de injectieplaats Irritatie op de injectieplaats Reactie op de prikplaats Ongemak op de injectieplaats Warmte op de injectieplaats
Onderzoeken		Verhoogd creatinine in bloed

Blootstelling aan ioniserende straling is gekoppeld aan de inductie van kanker en aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van erfelijke defecten. Omdat de effectieve dosis ongeveer 5,8 mSv bedraagt wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 300 MBq florbetaben (¹⁸F) wordt toegediend, is de waarschijnlijkheid dat deze bijwerkingen optreden laag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Vanwege de geringe hoeveelheid florbetaben (¹⁸F) in elke dosis, is niet te verwachten dat overdosering zal leiden tot farmacologische effecten. In geval van toediening van een overdosis straling moet de

geabsorbeerde dosis in de patiënt zo laag mogelijk worden gehouden. Dit wordt gedaan door verhoging van de eliminatie van de radionucliden uit het lichaam door frequente mictie en defecatie. Het kan nuttig zijn om de toegepaste effectieve dosis te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: radiofarmaca voor diagnostiek, centraal zenuwstelsel, ATC-code: V09AX06.

Werkingsmechanisme

Florbetaben (^{18}F) bindt aan neuritische bèta-amyloïde plaques in de hersenen. *In vitro* vertoont florbetaben (^{18}F) een nanomolaire bindingsaffiniteit voor synthetische bèta-amyloïde fibrillen en voor homogenaat van hersenen van AD-patiënten. Daarnaast is in post-mortem hersencoupees van AD-patiënten binding van florbetaben (^{18}F) aan bèta-amyloïde plaques aangetoond met behulp van autoradiografie. Deze bevinding wordt ondersteund door immunohistochemie of bielschowskikleuring.

De kwantitatieve correlatie tussen de opname van florbetaben (^{18}F) in de corticale grijze substantie en de afzetting van bèta-amyloïd in autopsiemonsters is niet *in vivo* beoordeeld bij patiënten die aan het eind van hun leven waren. De *in vivo* binding van florbetaben (^{18}F) aan andere amyloïde structuren of andere hersenstructuren of receptoren blijft onbekend.

Farmacodynamische effecten

Bij de lage chemische concentraties die in Neuraceq aanwezig zijn, heeft florbetaben (^{18}F) geen enkele detecteerbare farmacodynamische activiteit.

In afgeronde klinische onderzoeken is de opname van florbetaben (^{18}F) in 7 vooraf gedefinieerde corticale hersengebieden (frontaal, pariëtaal, lateraal en mediaal temporaal, occipitaal, caudatus, posterior cingulair/precuneus, en anterieure cingulaire gyrus) en in de cerebellaire cortex kwantitatief gemeten met gebruik van gestandaardiseerde opnamewaarden (SUV, *Standardised Uptake Values*). Corticale SUV-ratio's (SUVR's, in verhouding tot de cerebellaire cortex) zijn bij AD-patiënten hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

Klinische werkzaamheid

Er is een hoofdonderzoek uitgevoerd bij 31 patiënten die aan het eind van hun leven waren, om de diagnostische prestaties van florbetaben (^{18}F) wat betreft het vaststellen van de dichtheid van corticale neuritische plaques (geen of laag vs. matig of hoog) volgens de CERAD-criteria. De resultaten van de PET-scans werden bij de autopsie van de patiënt vergeleken met de maximale dichtheid van neuritische plaques die werd gemeten op coupes van de middelste frontale gyrus, bovenste en middelste temporale gyrus, inferieure deel van de pariëtale kwab, hippocampus en andere hersengebieden. De cognitieve status van de patiënten kon niet betrouwbaar worden vastgesteld. Bij alle 31 personen leidde een geblindeerde visuele beoordeling van de PET-scans op persoonsniveau, door 3 geblindeerde beoordelaars, in een bij meerderheid beoordeelde sensitiviteit van 100% (95% BI: 80,5-100%) en een specificiteit van 85,7% (95% BI: 67,4-100%). In een post-hoc-analyse bedroegen de sensitiviteit en specificiteit van de bij meerderheid beoordeelde visuele beoordeling van de PET-scans op persoonsniveau, vs. histopathologie, in een grotere populatie (74 patiënten) 97,9% (95% BI: 93,8-100%) en 88,9% (95% BI: 77-100%).

De sensitiviteit en specificiteit van florbetaben (^{18}F) voor het schatten van de hoeveelheid afzetting van bèta-amyloïd is verder onderzocht in een aanvullend onderzoek, waarin een andere groep van 5 elektronisch getrainde, geblindeerde beoordelaars beelden interpreteerde van 54 personen die in het hoofdonderzoek tot en met de autopsie werden gevolgd. De histopathologische criteria weken af van de CERAD-criteria. De resultaten waren lager dan de resultaten die in het hoofdonderzoek werden verkregen: de sensitiviteit varieerde van 77,5% tot 90% en de specificiteit van 62,5 tot 85,7%. De overeenkomst tussen beoordelaars varieerde, bij gebruikmaking van de kappawaarden van Fleiss, van

0,68 tot 0,87. Wanneer de resultaten van de PET-scanmeting voor alle patiënten (dezelfde als die werden gebruikt voor het oorspronkelijke hoofdonderzoek en de daarbij horende post-hoc-analyse) werden vergeleken met de beoordeling van de histopathologie, bedroegen de bij meerderheid beoordeelde sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 100% (95% BI: 89,4-100%) en 71,4% (95% BI: 52,1-90,8%).

In een longitudinaal onderzoek werden bij 45 personen met een klinische diagnose van milde cognitieve functiestoornis (MCI, *mild cognitive impairment*) bij aanvang van het onderzoek florbetaben (^{18}F)-PET-scans opgenomen, en deze personen werden gedurende 24 maanden gevolgd om de relatie tussen beeldvorming met florbetaben (^{18}F) en veranderingen in de status van de diagnose te evalueren. 29 (64,4%) van de MCI-patiënten had een positieve florbetaben (^{18}F)-PET-scan. Bij de follow-up na 24 maanden waren 19 patiënten (42,2%) geconverteerd naar klinische AD. Van de 29 MCI-patiënten met een positieve PET-scan waren er na 24 maanden 19 (65,5%) klinisch geclassificeerd als geconverteerd naar klinische AD, vergeleken met 0 (0%) van de 16 patiënten met een negatieve scan. De sensitiviteit van florbetaben (^{18}F)-scans voor het aantonen van het conversiepercentage van MCI naar AD was bij 19 patiënten met conversie 100%, de specificiteit was bij 26 patiënten zonder conversie 61,5% (95% BI: 42,8-80,2%) en de positieve waarschijnlijkheidsratio bedroeg 2,60 (1,60-4,23). Door de gebruikte opzet van dit onderzoek is het niet mogelijk om een schatting te maken van het risico van progressie van MCI tot klinische AD.

Aanvullend gebruik van kwantitatieve informatie over beeldinterpretatie

De betrouwbaarheid van het gebruik van kwantitatieve informatie als aanvulling op visuele inspectie werd geanalyseerd in een retrospectief klinisch onderzoek waarin het volgende werd beoordeeld: (i) de diagnostische prestaties (d.w.z. gevoeligheid en specificiteit) van de kwantitatieve beoordeling van florbetaben PET-scans vergeleken met de histopathologische bevestiging bij de detectie van bèta-amyloïde neuritische plaques in de hersenen van patiënten aan het einde van hun leven (n=81) en jonge, cognitief normale, gezonde controles (n=10) en (ii) de overeenstemming tussen de meerderheid van de visuele lezing van vijf onafhankelijk geblindeerde lezers en kwantitatieve beoordeling van florbetaben PET-scans (n=386). Drie CE-gemarkeerde softwarepakketten, gebruikmakend van het hele cerebellum als referentiegebied, werden gebruikt voor het inschatten van bèta-amyloïde lading met gestandaardiseerde opnamewaarden (Hermes Brass v.5.1.1, Neurocloud v.1,4) of centiloiden (MIMneuro v.7.1.2). Alle scans werden gecontroleerd op kwaliteit om te zorgen voor correcte positionering van de gebieden van interesse; casussen die niet door de kwaliteitscontrole kwamen, werden uitgesloten van de analyse (bij gemiddeld 2,6% van de gevallen geanalyseerd met CE-gemarkeerde software). De gemiddelde gevoeligheid en specificiteit in drie CE-gemarkeerde softwarepakketten voor amyloïdkwantificering was respectievelijk $95,8 \pm 1,8\%$ en $98,1 \pm 1,4\%$. De drempelwaarden voor kwantificering van amyloïde plaques werden afgeleid van monsters met postmortem-bevestiging van de amyloïde status van de hersenen als de waarheidsnorm (standard of truth) (uit pivotaal klinisch autopsiecohort) met behulp van analyse van de ROC-curve (Receiver Operating Characteristics). In een tweede dataset werden de afgeleide drempels gebruikt voor het categoriseren van een testcohort en voor het vergelijken van de binaire kwantitatieve beoordeling en visuele lezing. In een op kwaliteit gecontroleerde dataset was de gemiddelde overeenstemming tussen de visuele lezing en de CE-gemarkeerde softwarepakketten $91,2 \pm 1,7\%$ en $96,2 \pm 1,8\%$ in een subgroep waarin een groep lezers consensus hadden tussen de visuele beoordeling, dat wil zeggen, alle lezers beoordeelde de scans op dezelfde manier.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met florbetaben (^{18}F) in alle subgroepen van pediatrie patiënten, omdat de ziekte of aandoening waarvoor het specifieke geneesmiddel is bedoeld alleen bij volwassenen voorkomt en het specifieke geneesmiddel geen significant therapeutisch voordeel vertegenwoordigt ten opzichte van bestaande behandelingen voor pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze bolusinjectie wordt 10 min na de injectie een concentratie radioactiviteit van 2-3% geïnjecteerde dosis/l bereikt in arterieel plasma.

Florbetaben (^{18}F) is voor een groot deel gebonden aan plasma-eiwitten (> 98,5%).

Opname in organen

De opname van radioactiviteit in de hersenen verloopt snel, waarbij 10 minuten na de injectie een waarde van ongeveer 6% van de geïnjecteerde hoeveelheid radioactiviteit wordt bereikt.

Gezonde controles vertonen relatief lage hoeveelheden retentie van florbetaben (^{18}F) in de cortex. De hoogste opname vindt plaats in de pons en in andere gebieden met witte substantie. Bij personen met AD vertonen de corticale en striatale gebieden een significant grotere opname dan bij controles. Bij personen met AD is er, evenals bij controles, een hoge retentie in de pons en in andere gebieden met witte substantie.

Er is in sommige gevallen ook opname vastgesteld in extracerebrale structuren, bijvoorbeeld in het gezicht, in de hoofdhuid en in bot. De reden van deze accumulatie is niet bekend, maar hij kan worden veroorzaakt door accumulatie van florbetaben (^{18}F) of een van zijn radioactieve metabolieten, of door radioactiviteit van bloed. Restactiviteit in de midsagittale sinus kan soms worden waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de aanwezigheid van tracer in de bloedpool.

De biofysische basis van de retentie van florbetaben (^{18}F) in de witte substantie van levende humane hersenen kan niet met zekerheid worden verklaard. Er is een hypothese gesteld dat specifieke binding van het radiofarmacon aan de lipidenbevattende myelineschicht kan bijdragen aan de retentie in de witte substantie.

Eliminatie

Florbetaben (^{18}F) wordt uit plasma van AD-patiënten geëlimineerd met een gemiddelde biologische halfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Ongeveer 4 uur na de injectie kon er geen radioactiviteit meer worden gemeten in bloed.

Op basis van *in vitro* onderzoeken wordt florbetaben (^{18}F) voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2J2 en CYP4F2.

12 uur na de injectie is tot ongeveer 30% van de geïnjecteerde radioactiviteit uitgescheiden in de urine. Op latere tijdstippen was het niet meer mogelijk de activiteit in de urine te kwantificeren.

Halveringstijd

Fluorine (^{18}F) heeft een fysische halveringstijd van 110 minuten.

12 uur na de injectie is 98,93% van de activiteit vervallen, en 24 uur na de injectie is 99,99% van de activiteit vervallen.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornis is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, en genotoxiciteit. De potentiële toxiciteit van herhaalde intraveneuze injecties met florbetaben (^{18}F) gedurende 28 dagen is getest bij ratten en honden, waarbij werd vastgesteld dat de NOAEL ten minste 20 maal de maximale dosis voor mensen was.

Er zijn geen langetermijnonderzoeken en carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd, omdat het geneesmiddel niet bedoeld is voor regelmatige of continue toediening.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ascorbinezuur
Watervrije ethanol
Macrogol 400
Natriumascorbaat (voor pH-instelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Maximaal 10 uur vanaf het einde van de synthese.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met de landelijke regelgeving voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloos 15 ml type I-glas injectieflacon, afgesloten met een chlorobutylrubberen stop en aluminium verzegeling.

Elke multidoseringsinjectieflacon bevat 1 tot 10 ml oplossing, op de datum en het tijdstip van kalibratie (ToC) overeenkomend met 300 tot 3000 MBq.

Als gevolg van verschillen in het fabricageproces is het mogelijk dat sommige injectieflacons met een doorgeprikte rubberen stop worden geleverd.

Verpakkingsgrootte: één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen alleen in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en worden toegediend door hiertoe bevoegde personen in een hiervoor bestemde klinische setting. De ontvangst, de opslag, het gebruik, het vervoer en de verwijdering ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaca dienen op zodanige wijze te worden bereid dat zowel aan de eisen van stralingsveiligheid als aan de eisen ten aanzien van de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Als de injectieflacon op enige manier beschadigd is, mag hij niet worden gebruikt.

Toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd, dat de risico's van contaminatie van het geneesmiddel en van bestraling van de gebruiker tot een minimum worden beperkt. Toereikende afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca genereert risico's voor andere personen (met inbegrip van zwangere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg) van uitwendige straling of contaminatie door morsen van urine, braken, enz. Daarom moeten voorzorgen worden genomen ter bescherming tegen straling, in overeenstemming met de landelijke regelgeving.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Str. 4
D-12489 Berlin
Duitsland
e-mail: gra@life-mi.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/906/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste vergunningverlening: 20. februari 2014
Datum verlenging van de vergunning: 20. November 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2022

11. DOSIMETRIE

De onderstaande tabel laat de dosimetrie zien zoals is berekend met de OLINDA-software (Organ Level Internal Dose Assessment).

De geschatte geabsorbeerde stralingsdoses in organen staan vermeld in Tabel 4, met gegevens afkomstig van blanke gezonde vrijwilligers (n=17). De dosimetrieberekeningen werden aangepast aan het volwassenenmodel (met een lichaamsgewicht van 70 kg).

Tabel 4: Geschatte geabsorbeerde stralingsdoses na intraveneuze injectie van Neuraceq bij blanke personen

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende hoeveelheid activiteit [mGy/MBq]
Bijnieren	0,0130
Hersenen	0,0125
Borsten	0,0074
Galblaas	0,137
Maag-darmkanaal	

Onderste deel van de dikke darm	0,0351
Dunne darm	0,0314
Maag	0,0116
Bovenste deel van de dikke darm	0,0382
Hart	0,0139
Nieren	0,0238
Lever	0,0386
Longen	0,0148
Spieren	0,00948
Ovaria	0,0156
Pancreas	0,0139
Rood beenmerg	0,0122
Osteogene cellen	0,0148
Huid	0,00689
Milt	0,0102
Testes	0,00913
Thymus	0,00892
Schildklier	0,00842
Blaas	0,0695
Uterus	0,0163
Andere organen	0,0110
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0193

De effectieve dosis na toediening van een dosis met de maximale aanbevolen hoeveelheid activiteit van 360 MBq voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 7,0 mSv. Indien als onderdeel van de PET-procedure tegelijkertijd een CT-scan wordt opgenomen, zal de blootstelling aan ioniserende straling stijgen in een mate die afhankelijk is van de instellingen die bij de CT-opname worden gebruikt. Voor een toegediende activiteit van 360 MBq is de typische stralingsdosis voor het doelorgaan (hersenen) 4,5 mGy.

Voor een toegediende activiteit van 360 MBq zijn de kenmerkende stralingsdoses voor de kritische organen, galblaas, urineblaas, wand van het bovenste deel van de dikke darm, wand van het onderste deel van de dikke darm, dunne darm en lever respectievelijk 49,3 mGy, 25,0 mGy, 13,8 mGy, 12,6 mGy, 11,3 mGy en 13,9 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Wijze van bereiding

Vóór gebruik moet de verpakking worden gecontroleerd en moet de activiteit met een dosiskalibrator worden gemeten.

Opzuigen dient te gebeuren onder aseptische omstandigheden. De injectieflacons mogen niet worden geopend voordat de stop is gedesinfecteerd. De oplossing dient door de stop heen te worden opgezogen met een injectiespuit voor een enkelvoudige dosis die is voorzien van een geschikt veiligheidsscherm en een steriele wegwerpaald, of met een goedgekeurd geautomatiseerd toedieningssysteem. Als de injectieflacon op enige manier beschadigd is, mag het geneesmiddel niet worden gebruikt.

Florbetaben (^{18}F) mag niet worden verdund.

De dosis wordt via een intraveneuze, langzame bolusinjectie (6 sec/ml) toegediend, gevolgd door een spoeling met ongeveer 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, om te verzekeren dat de dosis volledig is toegediend. Als het injectievolume tussen de 0,5 ml en 1 ml ligt,

mogen alleen injectiespuiten van de juiste grootte (1 ml) worden gebruikt en dient de spuit te worden uitgespoeld met natriumchlorideoplossing.

Florbetaben (¹⁸F) moet intraveneus worden geïnjecteerd om bestraling als gevolg van lokale extravasatie en beeldvormingsartefacten te vermijden.

Kwaliteitscontrole

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen waar geen zichtbare deeltjes in aanwezig zijn, mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

**Life Radiopharma Berlin GmbH
Max-Planck-Str. 4
12489 Berlin
Duitsland**